

Эффекты ботулинотерапии, только ли миорелаксация?

Шелехов С.Ю.

PhD, зав. кафедрой дерматокосметологии КМУ ВШОЗ,

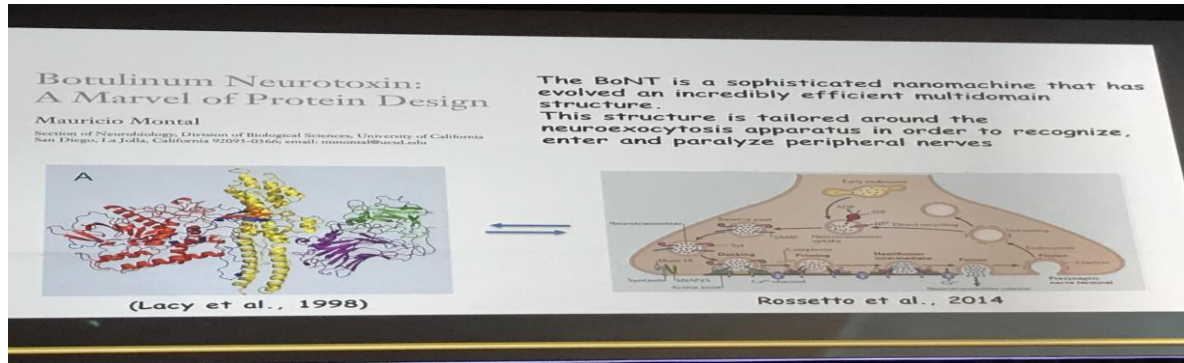
действительный член международной ассоциации нейротоксинов, сертифицированный тренер по ботулинотерапии и контурной пластике в странах Центральной и Средней Азии и Кавказа, председатель общественного объединения специалистов ботулинотерапии Казахстана, медицинский директор единственной специализированной клиники ботулинотерапии в Казахстане " SMART Clinic"



ОБЩЕСТВО
СПЕЦИАЛИСТОВ
БОТУЛИНОТЕРАПИИ

Ботулотоксин — сложная наномашина, которая эволюционировала в необычайно эффективную **многогранную структуру**

Эта структура сформировалась с учетом нейроэкзоцитозного аппарата для того чтобы узнавать, входить и парализовать периферические нервы



МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОПРОТЕИНА

Влияние на холинергические синапсы и на нейропептиды

- а) торможение выделения **субстанции «Р»**, нейропептида, который вовлекается в нейрогенное воспаление и болевые реакции (Ishikawa et al., 2000; Aoki, 2004)
- б) торможение выработки **глутамата**, медиатора также участвующего в ноцицепции на периферии и в задних рогах спинного мозга (Cui et al., 2000, 2002)
- в) торможение других медиаторов: адреналина, норадреналина, **кальцитонин-гензависимого пептида** (Ashton and Dolly, 1992; Aoki, 2004)
- г) показано, что BtxA – не только тормозит выделение ацетилхолина из пресинаптических терминалей эфферентов (основной эффект, вызывающий мышечную релаксацию), но также тормозит высвобождение нейромедиаторов-нейропептидов в афферентных нервах и нарушает раздражение рецепторов мембраны клетки и механочувствительных ионных каналов (что объясняет клинические наблюдения анальгетического эффекта BtxA) (M.F.Brin, R.Burstein, 2015)

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ БОТУЛОТОКСИНА

Нейротрансмиттеры	Материал исследования	Авторы
Ацетилхолин	Нейро-мышечный синапс Электрический орган ската Аплазия ЦНС	Burgen et al., 1949 Dunant et al 1987 Poulain et al., 1988
Глутамат	Синапсомы мозга Масс-спектрометрия крысиной лапки	Sanchez Prieto et al. 1987; Cui et al. 2004
Аспартат	Синапсомы мозга	McMahon et al., 1992
ГАМК	Синапсомы мозга	Ashton et Dolly, 1988; McMahon et al., 1992
Глицин	Первичная культура нейронов спинного мозга	Neales et al., 1999
Дофамин, адреналин, НА	Синапсомы мозга	Maisey et al., 1988; Ashton et Dolly, 1988;
Серотонин	Синапсомы мозга	Najib et al., 1999
АТФ (выброс с АЦХ)	Синапсомы ската	Marsal et al., 1990
Кальцитонин-гензависимый пептид	Нейро-мышечный синапс (аккумуляция) Аксоны тройничного нерва	Hassan et al., 1994; Meunier et al., 1996 Durham et al., 2004
Субстанция Р	Нейроны межпозвоночных ганглиев	Purkiss et al., 1997; Welch et al., 2000

Тучные клетки и микроциркуляция

**Дегрануляция
тучных клеток**

Гистамин
Серотонин
Лейкотриены
Фактор активации тромбоцитов
Протеолитические ферменты
Гепарин
Эозинофильный, нейтрофильный
хемотаксические факторы
Тромбоксан

**Изменение тонуса
сосудов,
проницаемости
стенок сосудов,
реологических
свойств крови**

Тучные клетки играют ключевую роль в развитии астмы, экземы, чесотки, аллергического ринита и аллергического конъюнктивита и др.

- Мастоциты связаны с развитием некоторых аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и буллёзный пемфигоид

Ботулотоксин блокирует тучные клетки и предотвращает воспалительные явления при розацеа

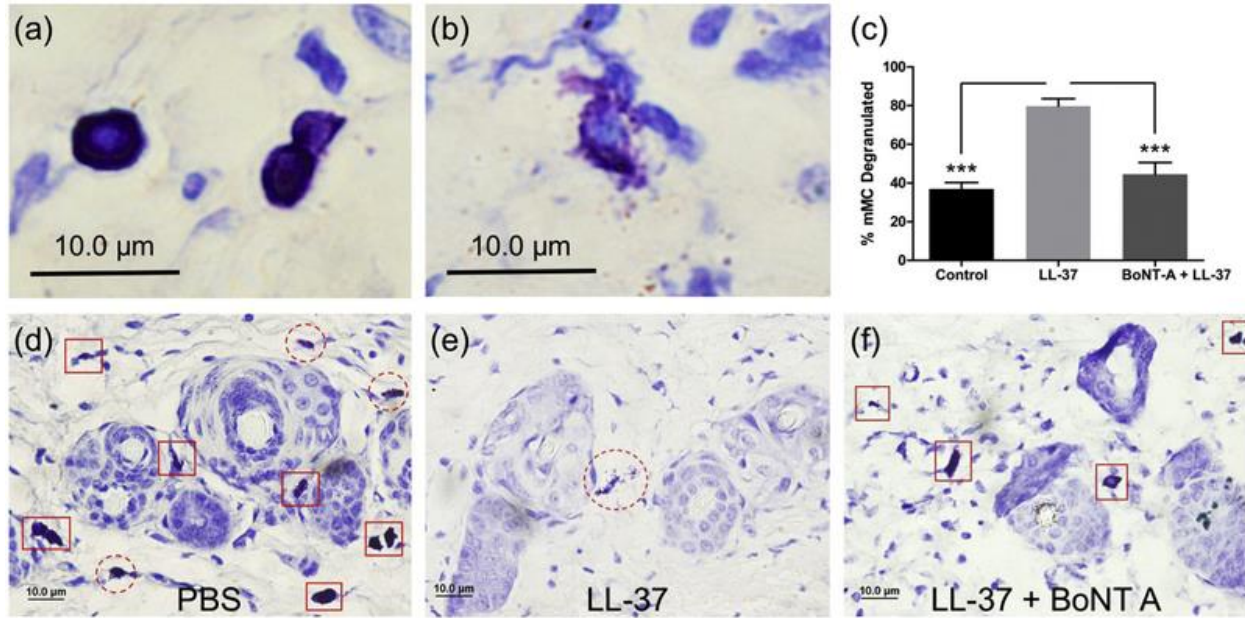
[Jae Eun Choi](#), [Tyler Werbel et al](#), [J Dermatol Sci](#)

Ботулотоксин типа А блокирует дегрануляцию тучных клеток у мышей и у человека.

Экспрессия SV2 была установлена в тучных клетках мышей

Ботулотоксин увеличивает количество разрушенного SNAP-25 в тучных клетках

В мышинных тестах инъекция ботулотоксина достоверно снижает LL-37-индуцированную кожную эритему, дегрануляцию тучных клеток и mRNA – экспрессию биомаркеров розацеа



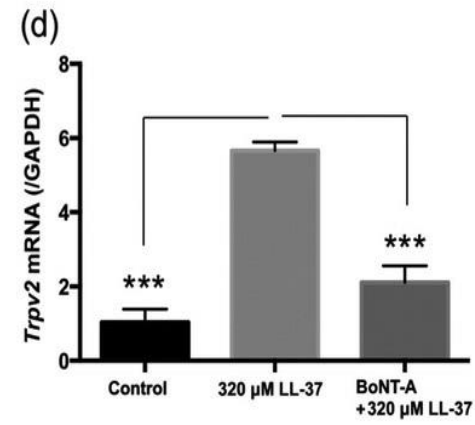
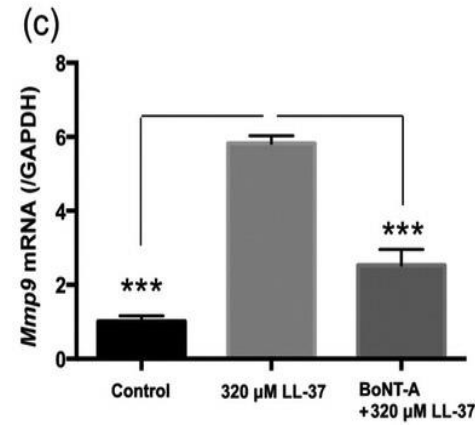
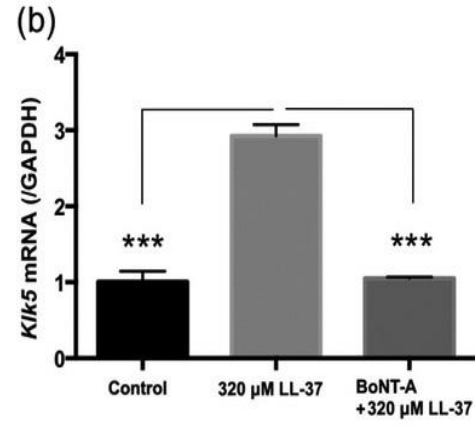
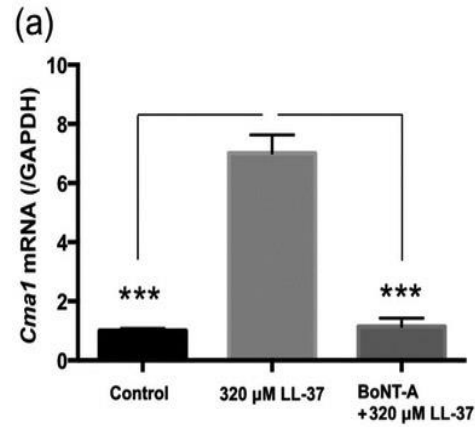
[Jae Eun Choi](#), [Tyler Werbel et al](#), [J Dermatol Sci](#)

Mast cell degranulation is blocked by botulinum toxin *in vivo*.

Intact (a) and degranulating (b) dermal MCs were counted in murine skin to assess the effect of BoNT A *in vivo*.

Representative toluidine blue staining of skin tissue taken from mice treated with PBS (d) or cathelicidin LL-37 without (e) or with (f) BoNT A pretreatment;

Intact and degranulating mast cells are indicated by red square and red dashed red circle outlines respectively; (c)



Оценка изменений физиологии кожи и безопасности после внутрикожных инъекций ботулинического токсина: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое пилотное исследование с разделением лица у пациентов с розацеа .

Kim M. et all 2019

Оценка клинической эритемы (CEA), глобальная шкала эстетического улучшения (GAIS), гидратация кожи, трансэпидермальная потеря воды (TEWL), содержание меланина, индекс эритемы, эластичность и выделение кожного сала были оценены в начале исследования, на 2, 4, 8 и 12 неделе

На стороне, обработанной ВТХ, **показатель CEA значительно снизился**, а показатель GAIS значительно увеличился
Индекс **эритемы уменьшился** на 4 и 8 неделе
Эластичность кожи улучшилась на 2 и 4 неделе, а гидратация кожи - на 2, 4 и 8 неделе.
Однако TEWL и секреция кожного сала не показали значительных различий

Интрадермальные инъекции ВТХ **уменьшали эритему и эффективно и безопасно омолаживали кожу у пациентов с розацеа**

Изменения продукции кожного сала после применения ботулотоксина для коррекции морщин лба: A Prospective Randomized Double-Blind Dose-Comparative Clinical Investigation.

Min P, et al.
Aesthet Surg J. 2015

Было показано, что производство кожного сала имеет положительную корреляцию с расстоянием от точки инъекции. При внутримышечном применении Bont-a значительно уменьшает выработку кожного сала в месте инъекции, но увеличивает производство кожного сала в окружающей коже в радиусе 2,5 см на 2, 4 и 8 неделе последующего наблюдения.

**Монотерапия
акне
нейропротеином
0,5-1 Ед в точку
в/к**



Защитный эффект ботулотоксина при ишемическо-реперфузионной травме кожи.

Uchiyama A, Yamada K et al
Sci Rep. 2015

Применение ботулотоксина при ишемии значимо **предотвращает появление пролежнеподобных язв на коже в эксперименте**

Применение ботулотоксина существенно **ускоряет ангиогенез**

Гипоксический участок, **количество поврежденных и апоптозных клеток снижается**

Инъекции ботулотоксина могут быть перспективными при лечении ишемических повреждений кожи

Роль ботулотоксина в лечении болезни Рейно. Мета-анализ.

Segreto F, Marangi GF, Cerbone V, Persichetti P.
Ann Plast Surg. 2016

В поиске обнаружено 29 исследований

Всего 128 пациентов пролеченных ботулотоксином

75-100% пациентов отметили **снижение боли** после инъекции

Рубцевание язв отмечено в 75-100% пациентов

Склеродермия-ассоциированный синдром Рейно

Бланшинг – синдром(эритрофобия)



Предотвращение фотостарения при помощи ботулотоксина типа А в индуцированной УФО преждевременной гибели фибробластов дермы in vitro путем уменьшения связанных со старением белков.

Permatasari F, Hu YY, et al

Облученные фибробласты после применения ботулотоксина демонстрируют **снижение экспрессии связанных со старением и повреждением белков.**

Эти результаты дают возможность предположить о положительной роли ботулотоксина в фотостарении, но пока вопрос остается открытым и требует дальнейших исследований

Неудача лечения ботулиническим токсином локализованного витилиго

Ghada A BinSaif -, Abdullah Al Samary, Saad Al Mohizea , 2010

Было пролечено БНП 13 пациентов с витилиго

Оценка не показала никаких признаков репигментации

Сравнение обработанных и необработанных сторон не выявило различий

Побочных эффектах не было

Вывод: ботулинический токсин

не эффективен при лечении локализованного витилиго

Эффективность ботулинического нейротоксина типа А для лечения рецидивирующего бляшечного псориаза

Erin Gilbert, Nicole L Ward, 2014

Доклинические исследования на мышах продемонстрировали эффективность abobotulinumtoxin A в улучшении псориазообразного воспаления кожи

Описан **устойчивый локальный регресс** псориатической бляшки у пациентов после однократной инъекции внутрикожного abobotulinumtoxin A

Применение BoNTA может стать новым терапевтическим протоколом при лечении рецидивирующего псориаза

Лечение кожного зуда, двойное слепое исследование.

Gazerani N et al, 2009

ВТХА **уменьшал интенсивность зуда**, вызванного гистамином ($p < 0,001$), и **площадь зуда** ($p = 0,011$) по сравнению с физиологическим раствором

Продолжительность зуда также была короче для обработанных ВТХА областей ($p < 0,001$), с пиковым эффектом на 7-й день

Данные по кровотоку ($p < 0,001$) и измерениям температуры ($p < 0,001$) ясно показали **влияние ВТХА на вазомоторные реакции**, с максимальным эффектом на 3 и 7 день.

Моделирование лица интрадермальными инъекциями ботулинического токсина А у азиатских женщин

(L.H.Lee et al., 2015)



A-41 летняя пациентка до и B-
после введения 150 Ед ВТА,

C- 32 летняя пациентка до и D-
после введения 100 Ед ВТА,

E- 32 летняя пациентка до и F-
после введения 150 Ед ВТА,

G- 32 летняя пациентка до и H-
после введения 200 Ед БТА

**Отмечен липолитический
эффект ботулотоксина**

Жировая ткань

Распределение и функционирование жировой ткани находится под влиянием частично вегетативной нервной системы

Парасимпатическая: анаболическое действие-модуляция местной чувствительности к инсулину, регуляция метаболизма глюкозы и свободных жирных кислот

Симпатическая: стимулирует процессы липолиза жировой ткани

Отмечен липолитический эффект ботулотоксина

Lim E.C Botulinum toxin injections to reduce adiposity. Medical Hypothesis. 2006

Bagheri M. A Pilot study on Lipolytic Effect of subcutaneous botulinum toxin injection in rabbits. Analyt.Quant.Cytol.Histol. 2010

Результаты поверхностного введения
ботулинического нейропротеина в
области лица?

Инъекции инкоботулоксина для контроля жирности, лифтинга лица и сужения пор

Dong Hun Lee, 2020



Влияние ботулинического токсина типа А в различных разведениях на сокращение фибробласта в исследовании in vitro

Wanitphakdeedecha R et al, 2019

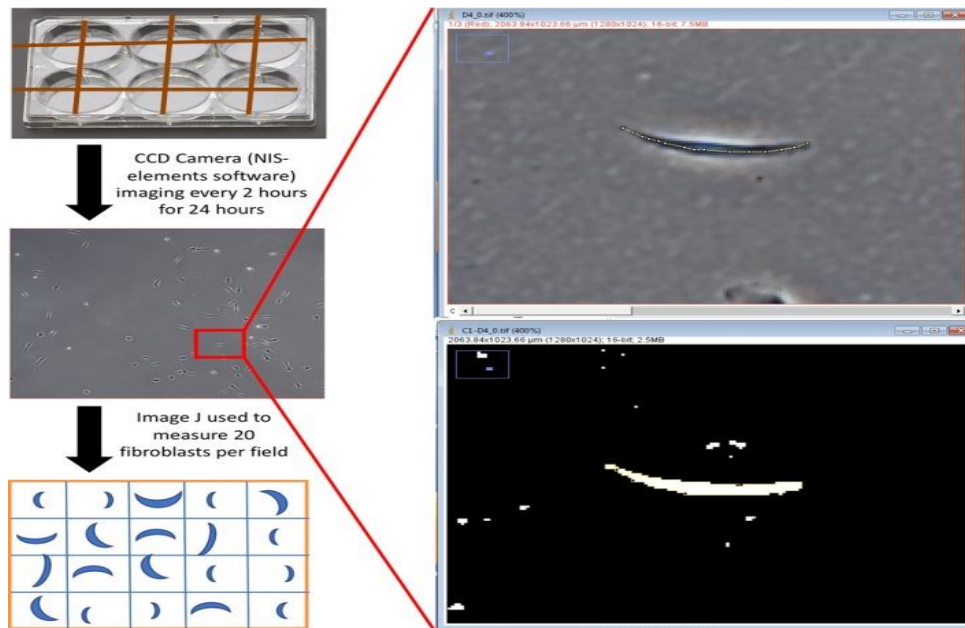
Внутрикожная инъекция **вызывает дермолифтинг-эффект**, в том числе подтяжку средней зоны лица, при низких концентрациях в разных разведениях

Исследовали различные типы BoNT-A и их влияние на сокращение кожных фибробластов

Различные коммерческие препараты токсинов BoNT-A вызывают **различные сокращения фибробластов in vitro**. Выбор используемого продукта и его разбавление могут повлиять на клинический исход внутрикожной инъекции BoNT-A для подтяжки лица.

Влияние ботулинического токсина типа А в различных разведениях на сокращение фибробласта в исследовании in vitro

Wanitphakdeedecha R et al, 2019



Влияние ботулинического токсина типа А на дифференцировку фибробластов, полученных из рубцовой ткани.

Jeong HS¹, Lee BH, Sung HM, Park SY, Ahn DK, Jung MS, Suh IS.
Plast Reconstr Surg. 2015

Результаты исследования показали, что **актин, м-РНК и уровни специфичных белков были значительно ниже** в группе применения ботулинического токсина типа А, чем в контрольной группе фибробластов, полученных из гипертрофических рубцов, но не фибробластов, полученных из обычных рубцов.

Иммуноцитохимические результаты также показали, что дифференциация **фибробластов в миофибробласты значительно сократилось** после применения ботулинического токсина у фибробластов, полученных из гипертрофических рубцов.

Ботулинический токсин типа А непосредственно **препятствует дифференцировки фибробластов в миофибробласты in vitro** что дает возможность применять ботулотоксин для профилактики развития гипертрофических рубцов после травм, ожогов или в хирургии

Предотвращение фотостарения при помощи ботулотоксина типа А в индуцированной УФО преждевременной гибели фибробластов дермы in vitro путем уменьшения связанных со старением белков.

Permatasari F, Hu YY, et al

Облученные фибробласты после применения ботулотоксина демонстрируют **снижение экспрессии связанных со старением и повреждением белков.**

Эти результаты дают возможность предположить о положительной роли ботулотоксина в фотостарении, но пока вопрос остается открытым и требует дальнейших исследований

Защитное действие ботулинического токсина против пигментации кожи под воздействием ультрафиолета

Jae-A Jung et al, 2019

In vitro после лечения ботулиническим токсином типа А дендроциты меланоцитов и содержание меланина снижались незначимо

In vivo ботулинический токсин типа А **значимо подавляет пигментацию кожи** ($p < 0,05$)
Количество дигидроксифенилаланин-положительных меланоцитов также было значительно ниже, чем в контроле

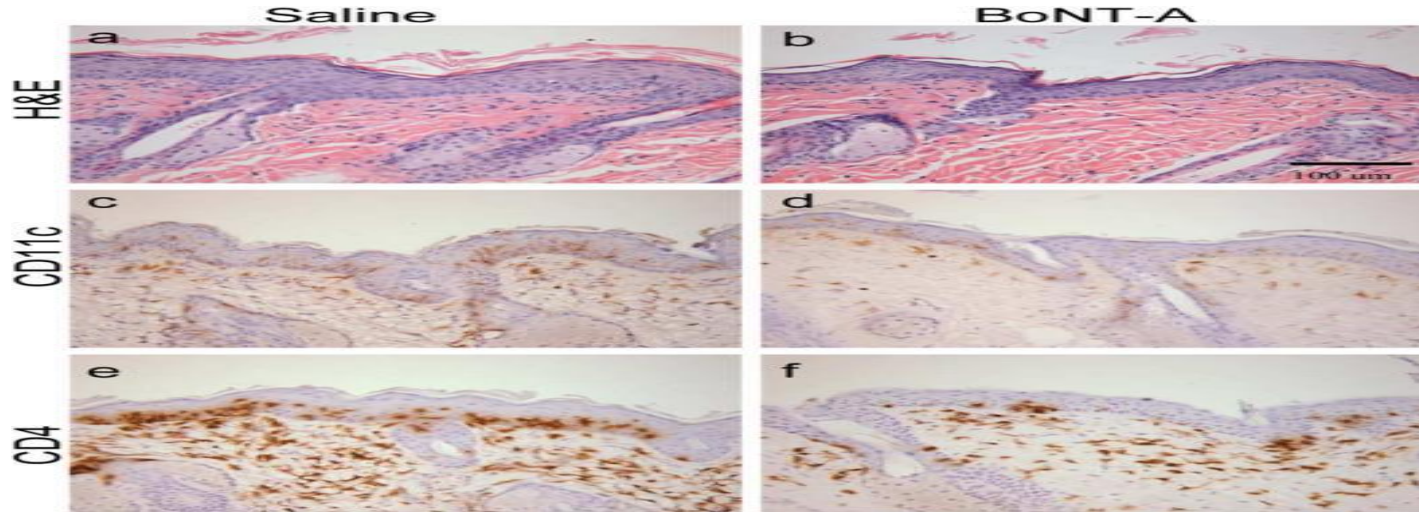
Активность **тирозины и содержание меланина** также были значительно снижены ($p < 0,05$)

Ботулинический токсин типа А также значительно **снижал количество основного фактора роста фибробластов, интерлейкина-1 альфа и простагландина E2** (все $p < 0,05$)

Ботулинический токсин типа А может **подавлять эпидермальный меланогенез** как с помощью прямых, так и косвенных механизмов.

Ботулинический нейротоксин А уменьшает инфильтрацию лимфоцитами и улучшает акантоз на мышинной модели KC-Tie2

Nicole L. Ward, Kevin D. Kavlick, 2012



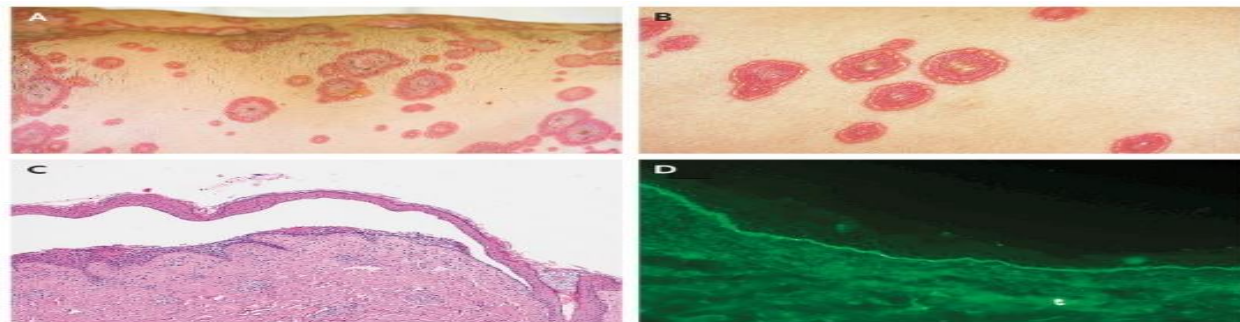
Уменьшение пролиферации базальных и шиповидных клеток эпидермиса

Снижение экспрессии дендритными клетками CD 4, CD11

Линейный IgA зависимый буллезный дерматоз

Legendre L, Maza A, Almalki A, 2016

Был описан один случай 17-летней пациентки с линейным IgA зависимым буллезным дерматозом. Пациентка эффективно лечилась дапсоном по 125 мг в день, но через 3 года, без каких-либо перерывов или сокращения приема препарата, у нее появилась вспышка, в основном в подмышечных впадинах с множеством пузырей. **Лечение 50 ед. VoNT-A было эффективным** через 3 недели, поэтому оно было проведено в другой подмышечной впадине с 6 месяцами ремиссии.



Пилотное исследование оценки эффективности ботулинического токсина в лечении андрогенной алопеции у мужчин

Singh S. et al 2017

Считается, что лысеющий скальп имеет относительную микрососудистую недостаточность

Внутримышечная инъекция ботулинического токсина расслабляет мышцы и тем самым увеличивает кровоток в лысеющей коже головы

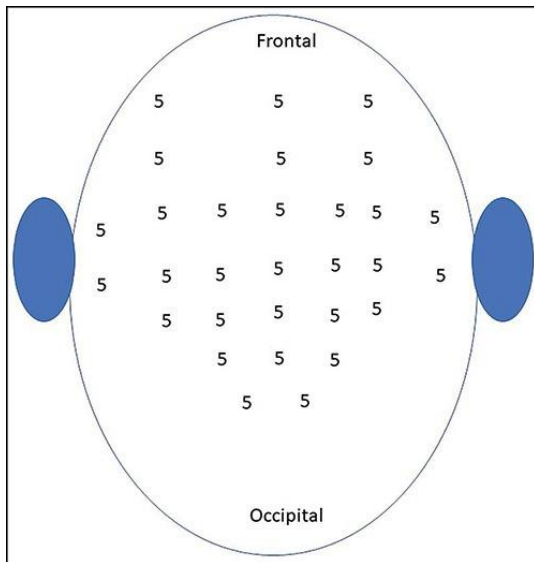
Из 10 пациентов у 8 был **хороший или отличный ответ на фотографическую оценку(24 неделя)**

Согласно **самооценке, 7 из 10 пациентов показали хороший или отличный ответ**

Ботулинический токсин **является безопасной и эффективной терапией для лечения андрогенной алопеции в этом экспериментальном исследовании.**

Пилотное исследование оценки эффективности ботулинического токсина в лечении андрогенной алопеции у мужчин

Singh S. et al 2017



Андрогенная алопеция. Гипотеза

Freund BJ, Schwartz M. 2010

BoNT-A, введенный в кожу головы, снижает давление на перфорирующую сосудистую сеть с увеличением кровотока и концентрации кислорода. А ферментативное превращение тестостерона в дигидротестостерон зависит от кислорода, поэтому, когда концентрация кислорода низкая, это превращение является замедленным, тогда как в среде с высоким содержанием кислорода больше тестостерона превращается в эстрадиол

Описанные случаи эффективного применения БНП

- Бромгидроз, хромгидроз
- Гидраденит гнойный
- Генодерматозы (болезнь Дарье)
- Буллезный эпидермолиз
- Пахионихия
- Аквагенная ладонно-подошвенная кератодермия
- Дисгидротическая экзема
- Врожденный эккринный невус

От сложного к простому

Сфера применения нейромодуляторов расширяется

Многие механизмы действия нейропротеина пока остаются неизвестными

Для формулировки клинических рекомендаций нужны дополнительные, специальные исследования

Благодарю за
внимание!



ОБЩЕСТВО
СПЕЦИАЛИСТОВ
БОТУЛИНОТЕРАПИИ